

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1930-1931 N° 36

Travail du Laboratoire de Bactériologie et de Médecine expérimentale
de la Faculté de Médecine de Lyon

Contribution à l'étude
de l'ACTION de la TOXINE DIPHTÉRIQUE
sur les CENTRES NERVEUX
APPLICATION POSSIBLE à la PATHOGÉNIE
de l'ÉPILEPSIE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 10 Novembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Paul DURAND

Diplômé de Bactériologie

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 8 Février 1906 à CHALON-SUR-SAONE (Saône-et-Loire)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1930

Contribution à l'étude
de l'Action de la Toxine diphtérique sur les nerveux
Application possible à la Pathogénie de l'Epilepsie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Travail du Laboratoire de Bactériologie et de Médecine expérimentale
de la Faculté de Médecine de Lyon

Contribution à l'étude
de l'ACTION de la TOXINE DIPHTÉRIQUE
sur les CENTRES NERVEUX
APPLICATION POSSIBLE à la PATHOGÉNIE
de l'ÉPILEPSIE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 10 Novembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Paul DURAND

Diplômé de Bactériologie

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 8 Février 1906 à CHALON-SUR-SAONE (Saône-et-Loire)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU
42, Quai Gailleton, 42

1930



PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLIARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	GAYET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARIET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	PROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	COURMONT (P.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAUVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	CHALIER (Joseph)	MARTIN (Joseph)	CHAMBON
ROCHAIX	NOEL	ROCHET (Ph.)	CIBERT
RHENTER	DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER
MAZEL	DUFOURT	GATE	GUILLEMINET
SANTY	DEVIC	BERNHEIM	MORENAS
CHALIER (André)	GABRIELLE	DECHAUME	ROCHE
	MANCEAU	POLLOSSON	REBATTU ch.

[M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. ARLOING, *président* ; DUMAS, *assesseur* ;
DUFOURT et MORENAS, *agregés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE
LE COMMANDANT M. DURAND
Chevalier de la Légion d'honneur

A MA MÈRE

Qu'ils reçoivent la dédicace première de ce modeste travail, gage de mon amour profond et de ma reconnaissance infinie, pour tous les sacrifices qu'ils ont faits pour moi.

A MA FIANCÉE

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND ARLOING

Chevalier de la Légion d'honneur

Il nous a inspiré le sujet de ce travail, il a bien voulu nous faire l'honneur de le présider. Nous l'assurons de toute notre reconnaissance.

AUX MEMBRES DE MON JURY

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ JOSSERAND

Chef de Clinique médicale à l'Hôtel-Dieu

Il a mis à notre disposition le domaine étendu de ses connaissances. Nous l'en remercions vivement et nous l'assurons de notre gratitude.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX DE LYON

A MES MAÎTRES ET A MES CHEFS

DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Avant-propos

Au moment où nous arrivons au terme de nos études médicales, nous assurons de notre plus profond respect, les maîtres civils et militaires qui ont contribué à notre formation.

En particulier, M. le Professeur Fernand Arloing, a droit à toute notre gratitude. Nous n'oublierons jamais l'amabilité avec laquelle il nous a accueilli dans son laboratoire; il nous a permis de travailler sous sa direction et de suivre de près son enseignement. Nous tenons ici à le remercier ainsi que tous ses collaborateurs.

Notre reconnaissance est assurée à M. le Docteur André Josserand qui nous a aidé dans ce travail et à mis à notre disposition le domaine étendu de ses connaissances; il ne nous a ménagé ni son temps, ni ses précieux conseils.

Nous conserverons un très bon souvenir de nos camarades de l'école de santé dont pendant six ans nous avons partagé les joies et les peines.

Contribution à l'étude
de l'Action de la Toxine diphtérique sur les nerfs
Application possible à la Pathogénie de l'Epilepsie

Introduction

Il arrive parfois d'observer, dans la pratique médicale des paralysies dues à la toxine du bacille de Löffler. Elles ont été étudiées longuement par de nombreux auteurs et l'expérimentation a contribué à mettre en lumière la marche de ces complications assez fréquentes de la diphtérie. Martin en 1891, Sticherbach, Crocq, Jules Courmont, Doyon, Paviot, Mouratow et Mouriaview ont mis au point l'anatomie pathologique; Roux et Yersin, Charles Morel, Babonneix, ont cherché surtout à se rendre compte de l'évolution de ces paralysies et ont apporté à l'appui de leurs thèses des expériences nombreuses. Il ressort de ces travaux que l'on peut obtenir chez des animaux par injection intra-veineuse de toxine diphtérique, des paralysies débutant du 9^e au 12^e jour, par le train postérieur; elles sont progressives et aboutissent le plus souvent à la mort.

Ces données sont actuellement classiques; cependant au cours des recherches que nous avons effectuées au laboratoire de M. le Professeur F. Arloing, il nous a été

donné d'observer une action toute différente de celle toxine. Nous avons été frappé de ce fait; il nous semble intéressant de l'exposer et d'en chercher une explication.

Avant de retracer les résultats de nos expériences, nous allons développer l'action expérimentale de la toxine diphtérique, ce qui permettra de mieux comparer ce que nous savons et ce que nous avons remarqué personnellement.

CHAPITRE PREMIER

L'action expérimentale de la toxine diphtérique

La toxine, découverte par Roux et Yersin, se fixe énergiquement sur les lipoïdes phosphatés de la substance nerveuse; Guy Laroche et Grigaut l'ont montré en 1911. De nombreux auteurs ont essayé de reproduire chez divers animaux des paralysies analogues à celles qu'ils observaient chez l'homme. Des pigeons inoculés par voie sous-cutanée, sont morts en moins de 60 heures avec congestion des organes, mais sans phénomènes paralytiques (Roux et Yersin); Charles Morel a obtenu chez le cobaye, après injection de 1 cm³ de toxine, un amaigrissement, des urines sanglantes, des douleurs au toucher, une faiblesse progressive aboutissant à la mort; chez le lapin, elle arrive en 5 à 6 heures, avec une toxine produite par des cultures de 42 jours, mais sans que cet animal présente des convulsions. Le cobaye qui a reçu 25 cm³ de toxine intrapéritonéale agonise au bout de

40 heures après avoir été fortement dyspnéique. En somme ils sont morts rapidement d'intoxication suraiguë mais sans phénomènes paralytiques.

L'autopsie de tous ces cas n'a montré qu'un œdème gélatineux au point d'inoculation, une dilatation des vaisseaux, une congestion intense des ganglions, des organes et des surrénales, des épanchements séreux assez abondants et parfois une dégénérescence graisseuse du foie.

D'autres auteurs ont tenté de reproduire des paralysies chez un grand nombre d'animaux; Martin, Stcherbach, Jules Courmont, Crocq, Mouratow, etc., ont mis au point l'anatomie pathologique de ces affections et ont trouvé généralement des lésions de névrite atteignant les racines rachidiennes et les nerfs périphériques. Elles se traduisent par un aspect tigré de la gaine de myéline et aboutissant à la fonte de cette dernière; chez des sujets n'ayant présenté aucun phénomène paralytique, on ne trouve rien de semblable, le système nerveux central est intact; cependant Mouratow avec Mouriaview et Woodhead ont relevé chez des cobayes inoculés des lésions des cornes antérieures de la moëlle; pourtant ces animaux étaient morts sans paralysie.

Babonneix, dans sa thèse, a repris tous ces travaux et y a ajouté une documentation précieuse. Prenant des chiens et des lapins, il leur injecta par voie intraveineuse une même dose de toxine diphtérique. Le bilan de ces expériences est donné par les résultats suivants: sur 6 chiens inoculés, 2 sont morts d'intoxication suraiguë, 3 ont présenté des troubles paralytiques qui s'accrocentuèrent progressivement; seul, un d'entre eux ne fut

que légèrement touché et s'est rétabli lentement. L'auteur opéra en faisant deux injections à quinze jours d'intervalle, de même chez le lapin où il obtint des résultats confirmatifs.

Cette paralysie débute par le train postérieur, elle devient rapidement progressive et envahit tout le corps; l'animal meurt subitement par arrêt du cœur et de la respiration, mais sans convulsions; l'incubation varie entre 2 et 9 jours chez le chien qui semble perdre sa gaieté, maigrit, reste immobile; il effectue cependant divers mouvements, mange avec plus ou moins d'appétit et présente des diarrhées fréquentes; les troubles moteurs s'installent brusquement en commençant par les pattes postérieures, frappant tantôt les adducteurs, tantôt les extenseurs; ils restent toujours symétriques et se complètent en 48 heures au plus; le sujet meurt rapidement, 1 à 4 jours après l'apparition du premier symptôme. L'examen histologique des lésions a confirmé les données des auteurs.

Ferrié a obtenu par inoculation sous-cutanée de cultures, des paralysies localisées; Babonneix est arrivé au même but avec des doses faibles de toxine.

En résumé, suivant la quantité de poison injecté, on peut, en tenant compte aussi du point d'inoculation, obtenir:

- 1° *Des intoxications aiguës et suraiguës;*
 - 2° *Des paralysies;*
 - 3° *Des résultats négatifs.*
-

CHAPITRE II

Le blocage du système réticulo-endothélial et l'immunité

Avant de donner le compte rendu de nos expériences, il importe de dire quelques mots du blocage du système réticulo-endothélial et de ses rapports avec l'immunité.

Le système réticulo-endothélial, décrit par Renaut, Aschoff, Oberling, Laguesse a donné lieu à de nombreux mémoires qui ont cherché à en explorer les fonctions.

Le rôle de fixation et de phagocytose de ses éléments, la connaissance de son action destructrice des vieux globules sanguins, son influence sur le métabolisme ont suscité de nombreuses recherches qui ont abouti à lui faire jouer, semble-t-il, une part active dans les phénomènes d'immunité.

Dans certaines maladies ne récidivant pas après une première atteinte, l'étude du sang a montré une mono-

cytose abondante. Cary et Kye ont soutenu qu'à l'abondance des anticorps correspondait une grande richesse en monocytes; après une splénectomie, le foie, la moelle osseuse suppléent au rôle de la rate; on s'occupa ensuite de la question des hémolysines après le blocage. Des animaux bloqués par l'oxyde de fer colloïdal paraissent incapables de fabriquer les immunisines et au cours d'infection par le bacille d'Eberth et le Pneumocoque; Gay et Clark ont empêché leur formation par une injection de bleu trypan.

Les auteurs ne sont cependant pas tous d'accord à ce sujet; Lewis et Loomes ont constaté au contraire une augmentation des anticorps; d'après N. C. Collon, le blocage n'aurait, chez le cobaye, aucune action sur l'immunité naturelle; Firket pense de même; les contradictions sont peut-être explicables car dans certains cas l'injection de substances inertes dans les éléments réticulo-endothéliaux produit une excitation phagocytaire du système.

Cependant, Carrel et Ingebringsten ont cultivé des tissus riches en phagocytes et ils auraient montré une corrélation constante entre l'abondance des monocytes et la richesse en anticorps.

En général le blocage empêche la formation de ces derniers; Jungenblut et Berlot, en étudiant l'action de la toxine diphtérique chez les souris bloquées, ont prouvé que la résistance naturelle de ces animaux au bacille de Löffler, dépend d'un système réticulo-endothélial intact.

Etant donné l'action inhibitrice du blocage sur le sys-

tème réticulo-endothélial et sur la production des anticorps, nous nous sommes demandé, si au moyen de la toxine diphtérique nous pouvions obtenir des modifications ou des formes spéciales du choc anaphylactique; ce fut l'idée de notre première série d'expériences.

CHAPITRE III

Le choc obtenu au moyen de la toxine diphtérique les cobayes bloqués

Premier groupe d'expériences

Elles ont porté sur 10 cobayes adultes du poids moyen de 250 à 300 grammes; 5 sujets ont été bloqués, les autres ont servi de témoins; le blocage fut opéré suivant la méthode que C. Crisan a indiquée le 28 février 1926 à la société roumaine de biologie; un centimètre cube d'encre de chine dilué dans la même quantité d'eau distillée, fut injecté aux cinq premiers animaux, par voie intrapéritonéale; 40 jours après l'infiltration était complète et durait jusqu'au 90^e jour. Dans cet intervalle, on peut considérer le système réticulo-endothélial de nos cobayes comme étant bloqué. Cette opération fut pratiquée le 15 février 1930.

Le 19 mars, tous nos cobayes témoins et bloqués reçurent par voie sous-cutanée des doses non mortelles de

toxine diphtérique, doses variant de un quart à un demi centimètre cube de toxine diluée (la dose mortelle étant de 2 cm³). Nos animaux supportèrent bien l'injection et ne manifestèrent aucun trouble.

Le 12 avril, après avoir pratiqué une trépanation, nos sujets furent injectés sous la dure-mère et avec les mêmes doses de toxine que précédemment.

Les cobayes antérieurement bloqués font tous un choc d'emblée (cri, hérisssement, chute) qui dure quelques secondes puis cesse; pas de choc secondaire sauf pour les bloqués qui ont du mâchonnement, du hérisssement puis de la polyurie. Les cobayes témoins présentent les mêmes phénomènes mais à un degré moindre; les animaux bloqués B 55, B 45, B 59, B 58, B 53 meurent les uns après les autres à des intervalles de quelques jours; leur autopsie montre une grosse hyperhémie cérébrale, un hydrothorax, de l'atélectasie pulmonaire, un œdème gélatineux mou dans tout le médiastin. Le blocage antérieur se reconnaît par une infiltration persistant dans le mésentère; on ne trouve rien aux surrénales qui ne sont pas hémorragiques. Le cobaye B 45 meurt après avoir présenté des convulsions tétaniques subintrantes avec hérisssement léonin; une injection d'adrénaline paraît l'améliorer mais il meurt néanmoins une heure après.

Les sujets non bloqués ont un aspect congestif de l'intestin et du mésentère, les capsules surrénales sont très hémorragiques et on note un aspect gélatineux du médiastin.

Nous indiquons ci-dessous les protocoles résumés de cette expérience.

A) COBAYES BLOQUÉS

Cobaye B 45. — Le 19 mars 1930, injection d'un demi cm^3 de toxine diphtérique. Le 12 avril, réinjection sous-dure-mérienne d'un demi cm^3 après trépanation; immédiatement, on note un cri, des contractures, de la dyspnée, du hérissément; le 13 avril il est mourant et présente des convulsions tétanoïdes subintrantes et un hérissément léonin; on lui fait une injection d'adrénaline, il est amélioré mais retombe dans le coma et meurt une demi-heure après.

L'autopsie montre une congestion légère du poumon et des capsules surrénales.

Cobaye B 55. — Le 19 mars 1930, injection d'un demi cm^3 de toxine diphtérique; le 12 avril, réinjection sous-dure-mérienne d'un demi cm^3 après trépanation; immédiatement on note: un cri, une chute foudroyante, de la dyspnée; il est paralysé du train postérieur. Une demi-heure après tout rentre dans l'ordre; le 13 avril il meurt. L'autopsie montre une forte hyperhémie cérébrale, un hydrothorax, de l'atélectasie pulmonaire, un œdème gélatineux dans tout le médiastin.

Cobaye B 58. — Le 19 mars 1930, injection d'un quart de cm^3 de toxine diphtérique; le 12 avril, réinjection par voie sous-dure-mérienne d'un quart de cm^3 ; immédiatement on note un cri, du mâchonnement, du prurit, un hérissément. Le 15 avril il meurt. L'autopsie montre un hydrothorax, de l'atélectasie pulmonaire, un œdème mou du médiastin, des surrénales peu congestionnées.

Cobaye B 53. — Le 19 mars, injection d'un quart de cm^3 de toxine diphtérique; le 12 avril réinjection par

voie sous-dure-mérienne d'un quart de cm^3 ; immédiatement, on note une chute, du hérissement, de la dyspnée, une paralysie du train postérieur. Le 14 avril il meurt. L'autopsie montre une congestion peu accentuée, un intestin normal, rien aux surrénales.

Cobaye B 59. — Le 19 mars, injection d'un quart de cm^3 de toxine diphtérique; le 12 avril, réinjection par voie sous-dure-mérienne d'un quart de cm^3 de toxine; immédiatement on note un cri, une raideur, une paralysie du train postérieur, de la dyspnée; tout rentre dans l'ordre. Le 15 avril il meurt. L'autopsie montre une congestion peu accentuée des viscères et rien aux surrénales.

B) COBAYES NON BLOQUÉS

Cobaye B 32. — Le 19 mars injection d'un demi cm^3 de toxine diphtérique; le 12 avril, réinjection par voie sous-dure-mérienne d'un demi cm^3 ; immédiatement, on note un cri, une chute; tout rentre dans l'ordre. Le 14 avril il meurt. L'autopsie montre une congestion intense des poumons, de l'intestin, du mésentère, des hémorragies des surrénales et un épanchement liquide dans les plèvres.

Cobaye B 76. — Le 19 mars, injection d'un demi cm^3 de toxine diphtérique; le 12 avril, réinjection d'un demi cm^3 par voie sous-dure-mérienne; immédiatement, on note un cri, une chute, un hérissement; tout redevient normal. Le 13 avril, il est moins vif, le 15 il meurt. L'autopsie montre une congestion intense du poumon, de l'intestin, du mésentère et des hémorragies dans les surrénales.

Cobaye B 29. — Le 19 mars, injection d'un quart de cm^3 de toxine diphtérique; le 12 avril, réinjection d'un quart de cm^3 par voie sous-dure-mérienne; immédiatement on note une chute, une raideur, de la dyspnée; l'animal redevient normal. Le 15 avril, il meurt. L'autopsie montre une congestion des poumons, de l'intestin, du mésentère et des hémorragies surrénales.

Cobaye B 26. — Le 19 mars, injection d'un quart de cm^3 de toxine diphtérique; le 12 avril, réinjection sous-dure-mérienne d'un quart de cm^3 ; immédiatement, on note une chute, une paralysie fugace. Le 14 avril, il meurt. L'autopsie montre une congestion des poumons, de l'intestin et du mésentère, et de fortes hémorragies surrénales.

Cobaye B 77. — Le 19 mars, un quart de cm^3 de toxine en injection; le 12 avril, réinjection par voie sous-dure-mérienne d'un quart de cm^3 ; immédiatement, on note un cri, du hérissément, de la dyspnée; tout rentre dans l'ordre. Le 13 avril il est malade, le 14 il meurt. L'autopsie montre une congestion de l'intestin et du mésentère avec des capsules surrénales très hémorragiques.

Conclusion de ces expériences

Les phénomènes immédiats obtenus présentent des différences peu notables entre bloqués et non bloqués, qui ont tous un choc immédiat; cependant l'autopsie montre une congestion beaucoup plus intense chez les témoins que chez les animaux préparés à l'encre de

chine avec des hémorragies beaucoup plus fortes dans les surrénales.

Il ne semble pas que le blocage agisse notablement pour modifier l'intensité et le caractère du choc. Nous arrivions aux mêmes résultats que Jungenblut et Berlot qui l'on étudié de la même manière, mais au moyen du sérum de cheval.

Plusieurs faits nous frappèrent: tout d'abord un de nos sujets présenta des crises tétanoïdes, épileptiformes subintrantes et ce cobaye était précisément un des animaux antérieurement bloqué; d'autre part, les premiers animaux qui succombèrent étaient également bloqués; enfin la congestion viscérale était moindre chez les sujets préalablement injectés à l'encre de chine. Nous pouvions nous demander si le blocage n'était pas responsable à la fois des caractères particuliers des symptômes (contractures au lieu de paralysies) et du résultat différent des autopsies (vasodilatation moindre). Il nous restait à reprendre nos expériences avec des doses plus faibles de toxine diphtérique, pour avoir des survies prolongées et pour mieux comparer les résultats d'une série à l'autre.

CHAPITRE IV

Accidents spasmodiques et convulsifs obtenus avec la toxine diphtérique

Deuxième groupe d'expériences

Dix cobayes adultes de 250 à 300 grammes furent choisis. 5 d'entre eux furent bloqués le 3 juin 1930 au moyen d'une injection intrapéritonéale d'encre de chine (1 cm^3 dilué dans 1 cm^3 d'eau distillée); l'imprégnation étant complète le 11 juin, nous avons pratiqué une première piqûre. Les sujets reçurent alors une dose non mortelle de toxine diphtérique par voie sous-cutanée; la réinjection se fit par voie sous-dure-mérienne. On se servit pour cela de la toxine diphtérique Standard préparée par l'institut Pasteur pour les réactions de Schick; on injecta $2/10$ de cm^3 de la toxine diluée à $1/600$ soit $1/30$ de dose mortelle et en pratique environ $1/60$, étant donné que la moitié de la dose injectée ressort après chaque trépanation.

A ce moment les cobayes bloqués et non bloqués pré-

sentèrent tous à des degrés divers un choc initial, signalé déjà au cours de nos premières observations. La mort arriva plus tardivement. Les animaux eurent, et seulement pour sept cobayes sur dix, pendant 24 à 36 heures, des crises épileptoïdes subintrantes avec hérississement, des phases d'exacerbation avec raideur et enroulement, puis des successions de contractions toniques et cloniques. Un huitième cobaye présenta les mêmes symptômes, mais put guérir; quant aux deux derniers, ils ne montrèrent rien d'anormal.

L'autopsie des cobayes montra que les organes n'étaient pas congestionnés, les surrénales étaient presque indemnes et on ne remarqua pas d'épanchement; l'examen montrait plutôt une vasoconstriction généralisée.

Voici le détail des résultats de cette seconde série d'expériences:

A) COBAYES BLOQUÉS

Cobaye B 31. — Le 11 juillet, il reçoit $1/20$ de dose mortelle de toxine diphtérique; le 18 septembre, injection de $1/30$ de dose toxique par voie sous-dure-mérienne. L'intervalle entre les deux piqûres fut donc un peu plus grand que dans la première série. Le choc immédiat fut peu notable (mâchonnement, hérississement); tout rentra dans l'ordre. Le 26 septembre, le sujet succombe après des crises tétanoïdes et épileptiformes avec hérississement et enroulement, ayant duré 24 heures. L'autopsie montre une vaso-constriction généralisée. Dès l'imprégnation préalable, il ne reste que des traces d'encre de chine.

Cobaye A 34. — Le 11 juillet, il reçoit $1/15$ de dose mortelle de toxine diphtérique; le 18 septembre, injection de $1/30$ de dose par voie sous-dure-mérienne. Un choc immédiat est observé (mâchonnement, prurit), puis tout se calme, l'animal ne meurt pas et le 5 octobre il va tout à fait bien.

Cobaye B 35. — Le 11 juillet, il reçoit $1/10$ de dose mortelle de toxine; le 18 septembre, réinjection avec $1/30$ de dose toxique par voie sous-dure-mérienne. On observe un choc immédiat se manifestant par du hérississement, du prurit et une crise avec enroulement; le 28 septembre, il présente des convulsions avec contractions toniques et cloniques; il meurt le jour même. L'autopsie montre une vaso-constriction généralisée.

Cobaye B 37. — Le 11 juillet, il reçoit $1/8$ de dose mortelle de toxine diphtérique par voie sous-cutanée; le 18 septembre, il est réinjecté avec $1/30$ de dose toxique par voie sous-dure-mérienne. On observe un choc immédiat assez prononcé; 20 minutes après l'injection, l'animal est catatonique, il marche difficilement. Le 26 septembre il tombe malade, son poil se hérisse; le 1^{er} octobre il semble guéri; le 2 octobre il présente pendant 24 heures des contractions toniques et des secousses cloniques dans la patte postérieure droite; le lendemain il va mieux et le 5 octobre il est complètement rétabli.

Cobaye B 23. — Le 11 juillet, il reçoit en injection sous-cutanée $1/5$ de dose mortelle de toxine diphtérique; le 18 septembre on injecte $1/30$ de dose toxique par voie sous-dure-mérienne; le choc immédiat est peu prononcé. Le 26 septembre, il meurt après des crises

épileptiformes subintrantes ayant duré 24 heures. L'examen des viscères montre une vaso-constriction généralisée; le blocage est encore visible par une forte imprégnation du péritoine avec l'encre de chine.

B) COBAYES NON BLOQUÉS

Cobaye B 40. — Le 11 juillet, injection par voie sous-cutanée de 1/20 de dose toxique; le 18 septembre, réinjection sous-dure-mérienne de 1/30 de dose mortelle; choc immédiat manifeste (prurit, mâchonnement); quelques minutes après, l'animal présente une crise légère et des secousses sternutatoires. Le 26 septembre, il meurt après des contractions toniques et cloniques ayant duré 24 heures. A l'autopsie on note une vaso-constriction généralisée.

Cobaye B 36. — Le 11 juillet, injection par voie sous-cutanée de 1/15 de dose mortelle; le 18 septembre, réinjection sous-dure-mérienne de 1/30 de dose toxique; on observe un choc immédiat qui se traduit par du mâchonnement, de la catatonie, du hérissement. Il se remet et survit; le 5 octobre il était encore dans son état normal.

Cobaye B 32. — Le 11 juillet, injection par voie sous-cutanée de 1/10 de dose mortelle; le 18 septembre, réinjection sous-dure-mérienne de 1/30 de dose toxique; il ne présente pas de choc immédiat. Le 29 septembre, il paraît malade, présente des convulsions qui durent 3 jours puis meurt. L'autopsie montre une vaso-constriction généralisée.

Cobaye B 39. — Le 11 juillet, injection sous-cutanée de 1/8 de dose mortelle de toxine; le 18 septembre, réin-

jection sous-dure-mérienne de $1/30$ de dose. Le choc immédiat est peu net (mâchonnement, prurit, puis polyurie); le 29 septembre, on observe des crises subintrantes avec contractures toniques et cloniques; une période de mieux s'établit ensuite, mais le 2 octobre, il succombe après une autre crise. L'autopsie montre une vaso-constriction généralisée.

Cobaye B 38. — Le 11 juillet, injection de $1/5$ de dose mortelle de toxine; le 18 septembre, réinjection sous-dure-mérienne de $1/30$ de dose toxique; on n'observe pas de choc immédiat. Le 28 septembre, il meurt après des crises épileptiformes subintrantes. L'autopsie montre une vaso-constriction généralisée.

Discussion de ces expériences et conclusion

Ces résultats nous parurent intéressants, mais nous avons immédiatement voulu constater si une injection unique, à la même dose, et par voie sous-dure-mérienne chez des cobayes non sensibilisés, ne pourrait pas produire les mêmes phénomènes. A cet effet, 10 cobayes neutres du poids de 250 à 300 grammes furent choisis; ils reçurent par voie sous-dure-mérienne la même quantité de toxine diphtérique: $1/30$ de la dose mortelle de la même toxine Pasteur; ces animaux supportèrent bien l'injection et vivaient toujours un mois après la piqûre.

Nous pouvons donc conclure que la réinjection de toxine diphtérique, chez des sujets sensibilisés, avait à

elle seule produit des crises épileptiformes; ceci présente donc un certain intérêt; en effet la toxine diphtérique agissant sur les centres nerveux, n'a paru donner jusqu'à présent que des paralysies qui débutent 2 à 9 jours après l'inoculation, et après une progression plus ou moins rapide, conduisent l'animal à la mort.

Nous avons pu obtenir avec des doses très faibles, des phénomènes de convulsions subintrantes; pouvons-nous faire un parallèle entre nos résultats et certaines manifestations épileptiques d'origine toxique? Les crises que nous avons observées ne semblent pas avoir été notées dans la littérature médicale; elles semblent en contradiction formelle avec ce que l'on sait sur l'action de la toxine diphtérique, qui peut ne pas toujours agir comme poison paralysant, mais être aussi, sous certaines conditions, un poison convulsivant. Du reste, pour obtenir les paralysies expérimentales, les auteurs ont opéré avec des toxines nettement définies; Babonneix employa la toxine CC, obtenue par culture à l'étuve, pendant trois semaines, de souches microbiennes recueillies dans les hôpitaux parisiens; l'injection fut faite par la veine du jarret ou dans le nerf sciatique; Mouratow et Mouriaview ont inoculé des cobayes, qui, durant leur vie, n'ont présenté aucun trouble moteur. *D'après nos expériences, il semble bien que l'allure spasmodique et convulsive des accidents ne tienne pas à la voie d'introduction seule de la toxine, mais à la sensibilisation périlable des centres nerveux par une injection sous-cutanée du même poison.*

Le blocage fait antérieurement, comme nous l'avons indiqué dans nos premiers travaux ne paraît guère

avoir d'influence sur la production et l'évolution de la crise; il ne se reconnaît qu'à l'autopsie par une imprégnation plus ou moins profonde du mésentère. Peut-être les accidents sont-ils un peu plus précoces chez les animaux bloqués, et la vaso-constriction viscérale est-elle un peu plus accentuée chez eux; mais il ne s'agit que d'une nuance.

CHAPITRE V

Relations pouvant exister entre les résultats obtenus et l'action expérimentale de l'endotoxine diphtérique

En observant les phénomènes qui nous avaient frappés, nous avons recherché dans la littérature médicale si des faits analogues n'avaient pas été relatés ; nous n'avons trouvé rien de semblable, sauf pourtant l'action de l'endotoxine diphtérique qui se traduit chez l'animal par des convulsions. En effet, Cruveilhier, dans un compte rendu à la société de biologie le 18 juin 1909, signale l'existence à partir du bacille de Löffler d'une endotoxine, dont l'expérimentation donne lieu à des faits nettements contraires à ceux que produit l'exotoxine. Il utilisa les cultures sur gelose, de bacilles américains ; après 24 heures à l'étuve, elles sont lavées à l'eau physiologique et chauffées de 100° à 105° pendant 15 à 20 minutes pour détruire le poison excrété par le

microbe; il filtre le tout sur grosse soie stérilisée et essaye le produit obtenu par émulsion. Il injecte au cobaye, par voie intracérébrale, $1/4$ de cm^3 d'émulsion ; 5 heures après il constate chez l'animal des troubles moteurs et des contractures; la mort survient rapidement et l'autopsie montre une congestion intense du rein, néphrite parenchymateuse avec gros rein blanc ; le sérum antidiphthérique n'aurait aucune action dans ce cas.

Par ailleurs, J.-P. Ménard essaya l'action de la diphthéro-caséine, qui est également un corps toxique contenu dans le protoplasma microbien. Cet auteur injecte en deux fois, par voie intraveineuse, le produit obtenu, chez douze lapins, dix animaux succombèrent immédiatement, le onzième après huit jours et le dernier survécut. Les dix premiers présentèrent une paralysie et des convulsions ; ceux qui moururent rapidement ont eu une parésie de l'arrière-train immédiatement après l'injection, au bout de cinq minutes ils avaient des crises convulsives et la mort survenait ; certains restaient normaux pendant 5 à 10 minutes, puis ils oscillaient, s'affaissaient, passaient par une phase d'excitation folle et de convulsions, enfin succombaient ; parfois des sujets succombèrent plus tardivement ; au moment de l'inoculation s'est installée une polypnée et une parésie des pattes postérieures. Dans la nuit ils se sont remis, la paraplégie disparaît ou demeure ; quelques jours après les lapins maigrissent, ont des convulsions et meurent. L'autopsie montre des poumons normaux ou légèrement congestionnés, le cœur en systole rempli de caillots et des veines distendues.

Il est difficile de tirer une conclusion de l'article de Cruveilhier ; le terme de « *contracture* », qu'il emploie, nous semble assez vague ; d'autre part, l'injection intracérébrale de son produit peut créer une compression momentanée des centres nerveux ; dans nos expériences, ceci n'était pas à craindre, nous avons opéré par voie sous-dure-mérienne et la moitié du liquide injecté, repartait par l'orifice de trépanation.

Les observations de Cruveilhier et de Ménard, bien qu'assez différentes des nôtres, méritent cependant d'être signalées. En mettant en parallèle les faits précédents et ce que nous avons observé, nous remarquons que : la toxine diphtérique que nous avons utilisée est vierge de tout corps microbien ; elle fut employée à dose très faible chez des cobayes préalablement sensibilisés ; le choc fut immédiat, mais les crises convulsives ne se montrèrent qu'entre le 10^e et le 14^e jour ; elles se terminèrent par la mort et, l'autopsie faite, on ne constata qu'une vaso-contriction généralisée.

Si nous mettons en présence les résultats de Cruveilhier, de Ménard et les nôtres, nous trouvons entre eux tous un seul point commun : les phénomènes convulsifs survenant avec l'endotoxine ou la diphtéro-caséine, et encore sont-ils plus précoces que dans nos expériences ; à part cela, aucune ressemblance, car les auteurs précités éliminent soigneusement l'exotoxine pour ne garder qu'un extrait des corps microbiens et, d'autre part, ils n'agissent pas sur des cobayes sensibilisés.

CHAPITRE VI

Relations possibles avec l'épilepsie

Les crises convulsives que nous avons obtenues peuvent-elles être rapprochées de l'épilepsie et contribuer à l'étude de sa pathogénie ?

Origine traumatique

On pourrait penser, à juste titre, que le traumatisme cranien, que nous avons provoqué en piquant les cobayes, n'est pas étranger aux phénomènes que nous avons observés; la troisième série d'expériences a montré qu'en dépit du trauma exercé pour injecter nos animaux, on n'obtenait rien, toutes choses égales d'ailleurs, sur animaux neutres : la sensibilisation préalable joue un rôle certain. D'ailleurs Muskens, en travaillant sur un certain nombre d'animaux, n'a eu que 3 cas où l'ablation aseptique d'un morceau de la boîte

cranienne et la perforation de la dure-mère favorisait l'éclosion des crises ; en général ces opérations, pratiquées sur chiens et chats, modifient peu l'action du bromure de camphre ; la dose de ce toxique doit même quelquefois être augmentée pour que les animaux préparés ainsi tombent en état de mal. Notre troisième série d'expériences cadre avec cette opinion en montrant que les 10 cobayes témoins non sensibilisés, mais également traumatisés, n'ont absolument rien présenté d'analogue à une crise d'épilepsie.

Causes infectieuses

Certaines maladies infectieuses, le paludisme, la rage, le tétanos, le choléra, le rhumatisme cérébral peuvent, dans certains cas, produire des convulsions ; il n'est pas du tout question à ce sujet de la diphtérie, on n'en connaît que les paralysies. Se pourrait-il cependant qu'en paralysant les fibres du myocarde, on obtint par anémie cérébrale des convulsions analogues à celles du Stokes-Adams. Chevalier et Clerc ont noté cette action de la toxine sur les fibres cardiaques du lapin ; cinq minutes après l'injection, les battements deviennent irréguliers et se ralentissent, le cœur s'arrête en diastole ; mais on ne dit pas si les lapins ont présenté des convulsions. Y aurait-il quelque chose d'analogue chez nos cobayes ? Nous n'y pensons pas, car la toxine ne fut pas introduite dans la circulation, la dose fut très-minime et notre troisième série d'expériences n'a donné aucun résultat.

Diphthérie maligne

Cependant on voit quelquefois dans les services de contagieux, des diphthéries malignes, avec urémie, qui se manifeste par des convulsions ; en ce qui concerne notre expérience, nous n'avons pas injecté notre toxine dans la circulation, les doses employées furent minimales et l'autopsie, loin de montrer une congestion intense de tous les organes, n'a montré qu'une vaso-constriction généralisée. Il aurait été intéressant toutefois, chez nos sujets, de doser l'urée sanguine pour éliminer complètement l'objection qui pourrait se poser. Nous ne nous y arrêtons pas et nous bornons à signaler le fait.

Intoxications endogènes

On connaît fort bien maintenant un grand nombre de crises d'épilepsie d'origine endogène et le rôle que jouerait les règles, la grossesse, la ménopause comme cause favorisante. C'est peut-être ce qui s'est passé pour nos cobayes ; la première injection ayant sensibilisé le terrain, puis la deuxième ayant produit alors le déclenchement de la crise après une phase de latence. Il ne semble pas qu'il s'agisse de choc colloïdo-clasique ordinaire, car les crises auraient eu lieu immédiatement après la seconde injection.

Epilepsie expérimentale et discussion

Nos animaux ont présenté des crises avec secousses toniques et cloniques, enrroulement et hérissément ; ces

convulsions, qui étaient subintrantes et aboutissaient à la mort, était du mode Jacksonien, toniques, puis cloniques, sans perte de connaissance sauf, semble-t-il, lors des grandes crises convulsives.

Elles étaient d'une netteté telle que l'on peut parler, à ce propos, d'épilepsie expérimentale. Muskens a pu en produire avec de nombreux toxiques et il définit nettement les conditions dans lesquelles on peut en parler :

1° Les contractions convulsives doivent se produire d'abord rapidement les unes après les autres jusqu'à fusionner, et ensuite avec des intervalles plus grands à mesure que les mouvements augmentent d'amplitude ;

2° La forme a peu d'importance ; il peut s'agir aussi bien de mouvements de flexion que d'extension ;

3° La conscience, ou ce qui lui est comparable, doit être absente en totalité ou en partie ;

4° On doit considérer comme nécessaire les phénomènes psychiques moteurs et sensitifs pré et post-épileptiques.

Cet auteur a émis ces lois après avoir étudié longuement l'action de l'absinthe et du bromure de camphre ; il obtient chez les chiens et chez les chats des crises d'épilepsie avec congestion intense du cerveau qui peut saigner ; chez ces animaux ainsi préparés un rien peut déclencher une crise : un bruit, une caresse, un attouchement ; leurs centres nerveux sont dans un état d'équilibre instable, le moindre réflexe déclenche des convulsions, et certains sujets en meurent.

Dans les résultats de nos observations les deux premières conditions posées par Muskens sont réalisées ;

les deux dernières le sont plus difficilement, car le cobaye ne se prête point, au point de vue psychique, aux mêmes observations que le chat ou le chien.

Conclusion

Nous croyons donc que les faits curieux observés par nous s'apparentent très probablement à la pathogénie de l'épilepsie et permettent peut-être d'en éclaircir certaines obscurités.

Nous savions déjà quel était le rôle important de l'anaphylaxie, dans le déclenchement des crises comitiales ; il semble, d'après nos recherches, que des intoxications peu ou pas anaphylactisantes dans les conditions habituelles peuvent néanmoins sensibiliser le système nerveux ; il s'agirait pour certaines toxines neurophiles, comme la toxine diphtérique, d'une véritable neuro-anaphylaxie. Il est probable que la toxine diphtérique n'est pas seule à avoir une action si particulière dans de telles conditions et qu'un grand nombre de crises comitiales peuvent relever d'une telle pathogénie.

Conclusions

Nous nous sommes contenté dans ce travail de faire un compte rendu exact des expériences que nous avons faites sous la direction de M. le Professeur Fernand Arloing. Nous en avons conclu :

I. — A la suite de réinjection de toxine diphtérique par voie sous-dure-mérienne chez le cobaye sensibilisé, on observe deux ordres de faits :

a) Des manifestations immédiates anaphylactiques d'un type particulier, dénuées de gravité et n'entraînant pas la mort ;

b) Des manifestations tardives entre le 8^e et le 15^e jour consistant en des crises tétanoïdes et épileptiformes subintrantes aboutissant à la mort de l'animal.

II. — Les cobayes témoins injectés par voie sous-dure-mérienne aux mêmes doses et sans sensibilisation préalable n'ont présenté aucun phénomène nerveux.

III. — Le blocage par encre de Chine ne paraît pas intervenir dans le mécanisme de ces phénomènes.

IV. — La toxine diphtérique habituellement paralysante prend, par cette voie d'introduction et chez le cobaye sensibilisé, un caractère très particulier de substance tétanisante et convulsivante.

V. — Il est possible que ces faits puissent se rattacher à la pathogénie de l'épilepsie.

<i>Vu :</i>	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	ARLOING.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 18 Octobre 1930

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOSEPH GHEUSI.

Bibliographie

- ARLOING (Fernand), JOSSEMERAND (A.) et DURAND (P.). — Blocage et shock anaphylactique à la toxine diphtérique chez le cobaye. *C. R. S. de Biologie de Lyon* du 20 octobre 1930.
- ARLOING (Fernand), JOSSEMERAND (A.) et DURAND (P.). — Contractions tardives après injection intra-cranienne de toxine diphtérique chez des cobayes sensibilisés à cette toxine, relation possible avec la pathogénie de l'épilepsie. *C. R. à la S. de Biologie de Lyon* du 20 octobre 1930.
- ASCHOFF (L.). — Das reticulo-endothelial system. *Ergebn. d. im. Medezin and Kinderkil.* 1924, XXVI, p. 23-63.
- ADLER (H.) et REINMANN (F.). — Beitrag zur Funktionsprüfung des reticulo endothélialen Apparates. (*Zeits. f. d. Ges. exper-Médizin, Berlin* 1925, XLVII p. 617-633).
- BABONNEIX. — Paralysies diphtériques expérimentales. *C. R. société Biologie*, novembre 1902 ; Nouvelles recherches sur les paralysies diphtériques, *thèse de Paris*, 1903.
- CARREL et INGBRISTEN. — The Production of antibodies by tissues living outside of the organism. (*J. of experimental médecine*, Juin 1912.)

- CLAVEL (J.). -- Etude analytique de la toxine diphtérique.
Thèse Lyon 1928-29.
- COURMONT (J.), DOYON et PAVIOT. -- Lésions nerveuses
expérimentales dues à la toxine diphtérique. (*C. R.
à la société Biologie*, 19 mai 1895.)
- CHEVALIER et CLERC. — Action de la toxine diphtérique
sur le cœur du lapin (*C. R. société Biologie*, octo-
bre 1909.)
- CRUVEILHIER. — Sur l'existence d'une endotoxine diph-
térique. (*Société de Biologie*, 19 juin 1909.)
- CHARPENTIER. — Sur les injections intracérébrales de to-
xine. *Thèse*, Paris 1899.
- CRISAN (C.). — Répartition de l'encre de chine dans les
organes du cobaye par injection intrapéritonéale.
(*Société roumaine de Biologie*, 28 janvier 1926.)
- DIERICK. — Recherches sur le système réticulo-endothé-
lial. (*Revue belge des sciences médicales*, sept.-
octobre 1929.)
- DUSHING. — Quelques mots du blocage du système réti-
culo-endothélial. (*Arch. Inter. de médecine expé-
rimentale*, 1927, C. III.)
- DONNAGIO. — Altération des centres nerveux dans la
diphtérie expérimentale. (*Revue pathologie ner-
veuse*, 1898.)
- DOPTER. — Les maladies infectieuses. *Edition Gilbert
et Fournier*,
- DOPTER et SACQUEPÉE. — Précis de Bactériologie. *Edi-
tion Gilbert et Fournier*.
- FIESSINGER (Noël). — Rôle du couple réticulo-endothé-
lial splénique dans la fonction chromagogue du
foie. (*Presse médicale*, 10 septembre 1927.)
- FULERTON, CAMPBELL, THOMSON. — Mécanisme des pa-
ralysies dans la diphtérie (*Edimbourg-médical*,
1902, p. 452.)
- GASTINEL et REILLY. — Sur les septicémies. (*Congrès fran-
çais de médecine*, XIX^e session, Paris 1927.)

- HOCHHAUS. — Paralysies diphtériques (*Virchow s. archiv.*, 1891.)
- JUNGENBLUT et BERLOT. — The role of the reticulo-endothelial system in immunity. Production of active and passive anaphylaxie in the blocked animal. (*J. of exper. Medecin*, New-York, 1926.)
- JUNGENBLUT et BERLOT. — Rôle du système réticulo-endothélial dans l'immunité. (*Revue de pathologie comparée*, 20 novembre 1923.)
- JUNGENBLUT et BERLOT. — The role of the reticulo-endothelial system in immunity, the role in the production of diphteria antitoxin. (*J. of medecine experimentale*, New-York, 1926.)
- LAROCHE (G.). — Fixation de la toxine diphtérique sur le système nerveux. (*Thèse*, Paris 1910-1911.)
- LAROCHE et GRIGAUT. — Fixation de la toxine diphtérique sur le système nerveux du cobaye. (*C. R. à la Société Biologie*, 1911, page 516.)
- LUCADO et PACCHIONI. — Action de la toxine diphtérique sur les centres nerveux. (*C. R. société Biologie*.)
- MAGNE. — Des paralysies diphtériques. (*Thèse*, Paris 1878.)
- MENARD (P.). — La diphtéro-caséine. (*C. R. société Biologie*, 18 novembre 1911.)
- MENARD (P.). — Quelques poisons constitutifs du Bacille diphtérique. (*Thèse de Paris*, 1913.)
- MENDEL. — Contribution à l'étude des paralysies diphtériques. (*Neurol. Centralblatt*, 1885.)
- MERKLEN (P.). — Le système réticulo-endothélial (*Paris-Médical*, 21 juillet 1928.)
- METCHNIKOFF. — Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. (Paris 1892.)
- MORAT et DOYON. — Traité de physiologie.
- MOREL (Ch.). — Contribution à l'étude de la diphtérie. (Paris, 1909.)

- MOURAVIEV. — Influence de la toxine diphtérique sur le système nerveux du cobaye. (*Archives de Médecine expérimentale*, 1897, p. 1165.)
- MURATOW. — Action des toxines diphtériques sur le système nerveux. (*Société neurologique de Moscou*, 1897.)
- MOULINIER. — Du mécanisme des troubles circulatoires dans l'intoxication diphtérique expérimentale aiguë. (*Thèse*, Bordeaux 1898.)
- MUSKENS. — L'Épilepsie. (*Editions Maloine-Paris*, 1928, Paris.)
- OBERLING. — Le système réticulo-endothélial. (*Annales Anato-Patho.*, t. I, 1924).
- RICHEL (Ch.). — L'anaphylaxie. (*Edition F. Alcan*, 1912).
- ROGER-WIDAL-TEISSIER. — Traité de Pathologie médicale. (Tomes 18 et 24.)
- ROUX et YERSIN. — Contribution à l'étude de la diphtérie. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1888-89.)
- VERNE (J.). — Le système réticulo-endothélial. (*Edition A. Chaline*, 1928).

